

# Oxycodon-HCl-ratiopharm<sup>®</sup> 20 mg/40 mg/80 mg Retardtabletten

ratiopharm

## 1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

*Oxycodon-HCl-ratiopharm<sup>®</sup> 20 mg Retardtabletten*

*Oxycodon-HCl-ratiopharm<sup>®</sup> 40 mg Retardtabletten*

*Oxycodon-HCl-ratiopharm<sup>®</sup> 80 mg Retardtabletten*

## 2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

*Oxycodon-HCl-ratiopharm<sup>®</sup> 20 mg Retardtabletten*

Jede Retardtablette enthält 20 mg Oxycodonhydrochlorid entsprechend 17,9 mg Oxycodon.

Sonstiger Bestandteil mit bekannter Wirkung:

Jede Retardtablette enthält maximal 6 mg Saccharose.

*Oxycodon-HCl-ratiopharm<sup>®</sup> 40 mg Retardtabletten*

Jede Retardtablette enthält 40 mg Oxycodonhydrochlorid entsprechend 35,9 mg Oxycodon.

Sonstiger Bestandteil mit bekannter Wirkung:

Jede Retardtablette enthält maximal 12 mg Saccharose.

*Oxycodon-HCl-ratiopharm<sup>®</sup> 80 mg Retardtabletten*

Jede Retardtablette enthält 80 mg Oxycodonhydrochlorid entsprechend 71,7 mg Oxycodon.

Sonstiger Bestandteil mit bekannter Wirkung:

Jede Retardtablette enthält maximal 23 mg Saccharose.

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile, siehe Abschnitt 6.1.

## 3. DARREICHUNGSFORM

Retardtablette

*Oxycodon-HCl-ratiopharm<sup>®</sup> 20 mg Retardtabletten*

pinkfarbene, bikonvexe, oblonge Retardtabletten mit beidseitiger Bruchkerbe.

*Oxycodon-HCl-ratiopharm<sup>®</sup> 40 mg Retardtabletten*

orangefarbene, bikonvexe, oblonge Retardtabletten mit beidseitiger Bruchkerbe.

*Oxycodon-HCl-ratiopharm<sup>®</sup> 80 mg Retardtabletten*

gelbe, bikonvexe, oblonge Retardtabletten mit beidseitiger Bruchkerbe.

Die Retardtablette kann in gleiche Dosen geteilt werden.

## 4. KLINISCHE ANGABEN

### 4.1 Anwendungsgebiete

Starke Schmerzen, die nur mit Opioid-Analgetika angemessen behandelt werden können.

*Oxycodon-HCl-ratiopharm<sup>®</sup> Retardtabletten* wird angewendet bei Erwachsenen und Jugendlichen ab 12 Jahren.

### 4.2 Dosierung und Art der Anwendung

#### Dosierung

Die Dosierung hängt von der Schmerzintensität und dem individuellen Ansprechen des Patienten auf die Behandlung ab. Im Allgemeinen gelten die folgenden Dosierungsempfehlungen:

# Oxycodon-HCl-ratiopharm<sup>®</sup> 20 mg/40 mg/80 mg Retardtabletten

**ratiopharm**

*Erwachsene und Jugendliche ab 12 Jahren*

## *Dosiseinstellung*

Im Allgemeinen beträgt die Anfangsdosis bei Opioid-naiven Patienten oder Patienten mit starken Schmerzen, die nicht durch schwächere Opiode kontrolliert werden können, 12-stündlich 10 mg Oxycodonhydrochlorid. Manche Patienten profitieren unter Umständen von einer Anfangsdosis von 5 mg, da hierdurch das Auftreten von Nebenwirkungen so gering wie möglich gehalten werden kann.

Bei Patienten, die bereits mit Opioiden behandelt wurden, kann unter Berücksichtigung ihrer Erfahrungen mit einer Opioid-Therapie mit höheren Dosierungen begonnen werden.

Für die Anpassung der Dosierung stehen Oxycodonhydrochlorid Retardtabletten in Wirkstärken zu 5 mg, 10 mg, 20 mg, 40 mg und 80 mg zur Verfügung.

Aufgrund individuell unterschiedlicher Empfindlichkeit gegenüber verschiedenen Opioiden sollten Patienten, die von einem anderen Opioid umgestellt werden, zunächst nur 50 - 75 % der eigentlich errechneten Dosis von Oxycodon-HCl-ratiopharm<sup>®</sup> Retardtabletten erhalten.

## *Umstellung von Morphium auf Oxycodon*

Die Variabilität zwischen den Patienten erfordert, dass jeder Patient sorgfältig auf die für ihn geeignete Dosis eingestellt wird. Zu Beginn der Umstellung kann eine Dosis empfehlenswert sein, die niedriger als das Dosis-Äquivalent ist. Patienten, die vor der Oxycodontherapie orales Morphium erhalten haben, sollten ihre tägliche Dosis auf der Grundlage des folgenden Verhältnisses erhalten: 10 mg orales Oxycodon entspricht 20 mg oralem Morphium.

## *Dosisanpassung*

Manche Patienten, die Oxycodon-HCl-ratiopharm<sup>®</sup> Retardtabletten nach einem festen Zeitschema einnehmen, benötigen ein schnell freisetzendes Analgetikum als Bedarfsmedikation zur Beherrschung von Durchbruchschmerzen. Oxycodon-HCl-ratiopharm<sup>®</sup> Retardtabletten sind für die Behandlung akuter Schmerzzustände und/oder von Durchbruchschmerzen nicht indiziert. Eine Einzeldosis der Bedarfsmedikation sollte  $\frac{1}{4}$  der Tagesdosis von Oxycodon-HCl-ratiopharm<sup>®</sup> Retardtabletten entsprechen und kann alle 6 Stunden verabreicht werden. Wird die Bedarfsmedikation häufiger als zweimal am Tag angewendet, ist dies ein Anzeichen dafür, dass die Dosis von Oxycodon-HCl-ratiopharm<sup>®</sup> Retardtabletten erhöht werden muss. Dosisanpassungen sollten nicht häufiger als einmal im Abstand von 1 bis 2 Tagen erfolgen, bis eine stabile Einstellung mit zweimal täglichen Gaben erreicht wird.

Nach einer Dosiserhöhung von 10 mg auf 20 mg alle 12 Stunden sollten weitere Dosiserhöhungen in Schritten von jeweils etwa einem Drittel der Tagesdosis erfolgen. Das Ziel ist eine patientenspezifische Dosierung, die - bei 2-mal täglicher Gabe - eine adäquate Schmerzlinderung mit tolerablen Nebenwirkungen und minimaler Bedarfsmedikation solange ermöglicht, wie die Therapie notwendig ist.

Obwohl die gleichmäßige Gabe (gleiche Dosis morgens und abends) nach einem festen Zeitschema (alle 12 Stunden) für die Mehrzahl der Patienten angemessen ist, kann es für einige Patienten von Vorteil sein, die Mengen ungleich zu verteilen.

Grundsätzlich sollte die geringste analgetisch wirksame Dosis ausgewählt werden.

Bei der Behandlung von Nicht-Tumorschmerzen ist eine Dosis von 40 mg pro Tag im Allgemeinen ausreichend; höhere Dosierungen können erforderlich sein.

Patienten mit Tumorschmerzen werden Dosierungen von 80 mg bis 120 mg benötigen, die in Einzelfällen bis zu 400 mg gesteigert werden können. Auch wenn höhere Dosen benötigt werden, sollen diese individuell angepasst und dabei eine ausreichende Wirksamkeit gegen die Verträglichkeit und das Risiko von Nebenwirkungen abgewogen werden.

## Behandlungsziele und Beendigung der Behandlung

Vor Beginn der Behandlung mit Oxycodon-HCl-ratiopharm<sup>®</sup> Retardtabletten sollte eine Behandlungsstrategie, wie z. B. die Behandlungsdauer und die Behandlungsziele sowie ein Plan für das Behandlungsende gemeinsam mit dem Patienten und in Übereinstimmung mit den Leitlinien zum Schmerzmanagement vereinbart werden. Während der Behandlung sollte ein häufiger Kontakt zwischen Arzt und Patient stattfinden, um die Notwendigkeit einer fortgesetzten Behandlung zu beurteilen, die Beendigung der Behandlung in Erwägung zu ziehen und die Dosis bei Bedarf anzupassen. Wenn ein Patient die Behandlung mit Oxycodon nicht mehr benötigt, kann es ratsam sein, die Dosis allmählich zu reduzieren, um das Auftreten von Entzugssymptomen zu vermeiden. Bei fehlender adäquater Schmerzkontrolle sollte die Möglichkeit einer Hyperalgesie, einer Toleranz und einer Progression der zugrundeliegenden Erkrankung in Erwägung gezogen werden (siehe Abschnitt 4.4).

## Dauer der Behandlung

Oxycodonhydrochlorid darf nicht länger als nötig eingenommen werden.

# Oxycodon-HCl-ratiopharm<sup>®</sup> 20 mg/40 mg/80 mg Retardtabletten

**ratiopharm**

## Ältere Patienten

Bei älteren Patienten ohne klinische Anzeichen einer Leber- und/oder Niereninsuffizienz ist keine Dosisanpassung erforderlich.

## Eingeschränkte Nieren- oder Leberfunktion

Bei diesen Patienten sollte die Behandlung konservativ eingeleitet werden. Die für Erwachsene empfohlene Anfangsdosis sollte um 50 % reduziert werden (zum Beispiel eine tägliche Gesamtdosis von 10 mg oral bei Opioid-naiven Patienten), und bei allen Patienten sollte die Dosis entsprechend der klinischen Situation individuell titriert werden, bis eine ausreichende Schmerzkontrolle erzielt ist.

## Andere Risikopatienten

Risikopatienten, wie z. B. Patienten mit geringem Körpergewicht oder niedriger Metabolisierungsrate, sollten initial nur die halbe empfohlene Dosis (Erwachsene) erhalten insbesondere, wenn sie zuvor noch nicht mit Opioiden behandelt wurden. Daher kann die hier empfohlene niedrigste Dosierung (10 mg) als Anfangsdosierung ungeeignet sein.

Die Dosistitration sollte stets der individuellen klinischen Situation des Patienten angepasst werden.

## Kinder

Oxycodon wird nicht empfohlen für die Anwendung bei Kindern unter 12 Jahren aufgrund nicht ausreichender Daten zu Sicherheit und Wirksamkeit.

## Art der Anwendung

### Zum Einnehmen.

*Oxycodon-HCl-ratiopharm<sup>®</sup> Retardtabletten* sollten in der ermittelten Dosierung zweimal täglich nach einem festen Zeitplan eingenommen werden.

Die Retardtabletten sollen mit einer ausreichenden Menge Flüssigkeit eingenommen werden; dies kann zu einer Mahlzeit oder unabhängig davon erfolgen.

Die Tabletten können in zwei Hälften geteilt werden. *Oxycodon-HCl-ratiopharm<sup>®</sup> Retardtabletten* dürfen beim Einnehmen aber nicht zerkaut oder zerstoßen werden.

## 4.3 Gegenanzeigen

- Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile.
- Schwere Atemdepression mit Hypoxie und/oder Hyperkapnie.
- Schwere chronisch-obstruktive Lungenerkrankung.
- Cor pulmonale.
- Schweres Asthma bronchiale.
- Paralytischer Ileus.
- Akutes Abdomen, verzögerte Magenentleerung.

## 4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Es ist Vorsicht geboten bei der Verabreichung von Oxycodon an Patienten

- mit einer schweren Beeinträchtigung der Lungenfunktion,
- mit Schlafapnoe-Syndrom,
- mit gleichzeitiger Anwendung von anderen zentraldämpfend wirkenden Arzneimitteln (siehe unten und Abschnitt 4.5),
- unter Therapie mit Monoaminoxidase-Hemmern (MAO-Hemmer, siehe unten und Abschnitt 4.5),
- mit Zeichen einer Opioidgebrauchsstörung (siehe unten),
- mit Opioid-Toleranz, physischer Abhängigkeit und Entzugsserscheinungen (siehe unten),
- die älter und geschwächt sind,
- mit Kopfverletzungen, Hirnverletzungen (intrakranielle Läsionen) oder erhöhtem Hirndruck, Bewusstseinsstörungen unklaren Ursprungs,
- mit Hypotonie,
- mit Hypovolämie,
- mit Epilepsie oder Prädisposition zu Krampfanfällen,
- mit Pankreatitis,
- mit obstruktiven und entzündlichen Darmerkrankungen,
- mit einer Beeinträchtigung der Leberfunktion,
- mit einer Beeinträchtigung der Nierenfunktion,
- mit Myxödem,
- mit Hypothyreose,
- mit Morbus Addison (Nebenniereninsuffizienz),

# Oxycodon-HCl-ratiopharm<sup>®</sup> 20 mg/40 mg/80 mg Retardtabletten

**ratiopharm**

- mit Prostatahypertrophie,
- mit Alkoholismus,
- mit toxisch bedingter Psychose,
- mit Delirium tremens,
- mit Obstipation,
- mit Gallenwegserkrankungen.

Bei Auftreten von oder Verdacht auf paralytischen Ileus sollte Oxycodon unverzüglich abgesetzt werden.

## Atemdepression

Eine Atemdepression ist die bedeutsamste Gefährdung einer Opioid-Überdosierung.

## *Schlafbezogene Atemstörungen*

Opiode können schlafbezogene Atemstörungen, einschließlich zentraler Schlafapnoe und schlafbezogener Hypoxämie verursachen. Die Anwendung von Opioiden geht mit einer dosisabhängigen Erhöhung des Risikos für eine zentrale Schlafapnoe einher. Bei Patienten mit zentraler Schlafapnoe sollte eine Verringerung der Opioidgesamtdosis in Betracht gezogen werden.

## *Risiken einer gleichzeitigen Anwendung von sedierenden Arzneimitteln wie Benzodiazepine oder verwandte Arzneimittel*

Die gleichzeitige Anwendung von Opioiden einschließlich Oxycodonhydrochlorid und sedierenden Arzneimitteln wie Benzodiazepine oder verwandte Arzneimittel kann zu Sedierung, Atemdepression, Koma und Tod führen. Aufgrund dieser Risiken ist die gleichzeitige Verschreibung mit diesen sedierenden Arzneimitteln nur bei den Patienten angebracht, für die es keine alternativen Behandlungsmöglichkeiten gibt. Wenn dennoch eine gleichzeitige Verschreibung von Oxycodon-HCl-ratiopharm<sup>®</sup> Retardtabletten zusammen mit Sedativa für notwendig erachtet wird, sollte die niedrigste wirksame Dosis verwendet werden und die Behandlungsdauer sollte so kurz wie möglich sein.

Die Patienten sollten engmaschig auf Anzeichen und Symptome von Atemdepression und Sedierung überwacht werden. In diesem Zusammenhang wird dringend empfohlen, Patienten und ihre Bezugspersonen über diese Symptome zu informieren (siehe Abschnitt 4.5).

## *Oxycodon-HCl-ratiopharm<sup>®</sup> 80 mg Retardtabletten*

Oxycodon-HCl-ratiopharm<sup>®</sup> 80 mg Retardtabletten werden für Opioid-naive Patienten nicht empfohlen, da diese Wirkstärke bei diesen Patienten eine lebensbedrohliche Atemdepression verursachen kann.

## MAO-Hemmer

Oxycodon muss mit Vorsicht bei Patienten verabreicht werden, die MAO-Hemmer einnehmen oder die innerhalb der letzten zwei Wochen MAO-Hemmer erhalten haben (siehe Abschnitt 4.5).

## Opioidgebrauchsstörung (Missbrauch und Abhängigkeit)

Bei wiederholter Anwendung von Opioiden wie Oxycodon können sich eine Toleranz und/oder eine psychische Abhängigkeit entwickeln.

Die wiederholte Anwendung von Oxycodon-HCl-ratiopharm<sup>®</sup> Retardtabletten kann zu einer Opioidgebrauchsstörung führen. Eine höhere Dosis und längere Dauer der Opioidbehandlung kann das Risiko erhöhen, eine Opioidgebrauchsstörung zu entwickeln. Missbrauch oder absichtliche Falschanwendung von Oxycodon-HCl-ratiopharm<sup>®</sup> Retardtabletten kann Überdosierung und/oder Tod zur Folge haben. Das Risiko für die Entwicklung einer Opioidgebrauchsstörung ist erhöht bei Patienten mit Substanzgebrauchsstörungen (einschließlich Alkoholgebrauchsstörung) in der persönlichen oder familiären (Eltern oder Geschwister) Vorgeschichte, bei Rauchern oder bei Patienten mit anderen psychischen Erkrankungen (z. B. Major Depression, Angststörungen und Persönlichkeitsstörungen) in der Anamnese.

Vor Beginn der Behandlung mit Oxycodon-HCl-ratiopharm<sup>®</sup> Retardtabletten und während der Behandlung sollten die Behandlungsziele und ein Plan für die Beendigung der Behandlung mit dem Patienten vereinbart werden (siehe Abschnitt 4.2). Vor und während der Behandlung sollte der Patient auch über die Risiken und Anzeichen einer Opioidgebrauchsstörung aufgeklärt werden. Den Patienten sollte geraten werden, sich bei Auftreten dieser Anzeichen mit ihrem Arzt in Verbindung zu setzen.

Die Patienten müssen auf Anzeichen eines Suchtverhaltens (drug-seeking behaviour) überwacht werden (z. B. zu frühes Nachfragen nach Folgerezepten). Hierzu gehört auch die Überprüfung der gleichzeitigen Anwendung von Opioiden und psychoaktiven Arzneimitteln (wie Benzodiazepinen). Bei Patienten mit Anzeichen und Symptomen einer Opioidgebrauchsstörung sollte die Konsultation eines Suchtspezialisten in Betracht gezogen werden.

# Oxycodon-HCl-ratiopharm<sup>®</sup> 20 mg/40 mg/80 mg Retardtabletten

**ratiopharm**

## Toleranzentwicklung, physische Abhängigkeit und Entzugsserscheinungen

Bei chronischer Anwendung kann sich beim Patienten eine Toleranz gegenüber dem Arzneimittel entwickeln, so dass zur Schmerzkontrolle immer höhere Dosen erforderlich werden. Bei Langzeitanwendung des Produkts kann es zu einer physischen Abhängigkeit kommen, und abruptes Absetzen kann ein Entzugssyndrom hervorrufen. Wenn ein Patient keine Therapie mit Oxycodon mehr benötigt, kann ein langsames Ausschleichen der Dosis zur Vermeidung von Entzugssymptomen ratsam sein. Entzugssymptome können Gähnen, Mydriasis, Tränenfluss, Rhinorrhoe, Tremor, Hyperhidrose, Ängstlichkeit, Unruhe, Krämpfe, Schlaflosigkeit oder Myalgie umfassen.

## Chronische, nicht-maligne Schmerzen

Opiode sind weder Mittel der ersten Wahl bei chronischen, nicht mit Krebs in Verbindung stehenden Schmerzen, noch werden sie als einzige Behandlung empfohlen. Opiode sollten als Teil eines umfassenden Behandlungsprogramms eingesetzt werden, das andere Medikamente und Behandlungsmodalitäten einschließt. Patienten mit chronischen, nicht mit Krebs in Verbindung stehenden Schmerzen sollten auf Abhängigkeitsentwicklung und Missbrauch überwacht werden.

## Alkohol

Bei gleichzeitiger Einnahme von Alkohol und Oxycodon können vermehrt Nebenwirkungen von Oxycodon auftreten. Daher sollte die gleichzeitige Einnahme vermieden werden.

## Missbrauch

Bei missbräuchlicher parenteraler, intravenöser Injektion kann es durch Tablettenbestandteile (insbesondere Talkum) zu lokalen Gewebnekrosen, Lungengranulomen oder anderen schweren unerwünschten, potenziell tödlichen Ereignissen kommen.

## Potenziell letale Oxycodondosis

Um die Retardeigenschaften der Tabletten nicht zu beeinträchtigen, dürfen die Retardtabletten nicht zerkaut oder zerstoßen werden. Die Verabreichung zerkauter oder zerstoßener Tabletten führt zu einer beschleunigten Freisetzung und Resorption einer potenziell letalen Dosis von Oxycodon (siehe Abschnitt 4.9).

## Hyperalgesie

In sehr seltenen Fällen kann eine Hyperalgesie auftreten, die auf eine weitere Erhöhung der Oxycodondosis nicht anspricht, insbesondere bei hohen Dosen. Eine Reduktion der Oxycodondosis oder eine Umstellung auf ein anderes Opioid kann erforderlich sein.

## Operationen

Eine Anwendung von Oxycodon vor oder innerhalb der ersten 12-24 Stunden nach einer Operation wird nicht empfohlen. In Abhängigkeit von Art und Umfang des chirurgischen Eingriffs, dem gewählten Anästhesieverfahren, der sonstigen Begleitmedikation sowie vom individuellen Zustand des Patienten ist der Zeitpunkt des postoperativen Einsatzes von Oxycodon-HCl-ratiopharm<sup>®</sup> Retardtabletten nach sorgfältiger Abwägung von Nutzen und Risiko im Einzelfall festzulegen.

Wie alle Opioidpräparate sollten Oxycodonprodukte nach Bauchoperationen vorsichtig angewendet werden, da Opiode bekanntlich die Darmmotilität beeinträchtigen. Eine Anwendung sollte erst erfolgen, nachdem sich der Arzt vom Vorliegen einer normalen Darmfunktion überzeugt hat.

## Endokrines System

Opiode wie Oxycodonhydrochlorid können die Hypothalamus-Hypophysen-Nebennieren- oder -Gonaden-Achsen beeinflussen. Zu den möglichen Veränderungen zählen ein Anstieg des Prolaktin im Serum und eine Abnahme von Kortisol und Testosteron im Plasma. Auf Grundlage dieser Hormonveränderungen können sich klinische Symptome manifestieren.

## Leber- und Gallenerkrankungen

Oxycodon kann Funktionsstörungen und Spasmen des Sphinkter Oddi verursachen, wodurch sich der intrabiliäre Druck erhöht und das Risiko für biliäre Störungen und Pankreatitis steigt. Daher muss Oxycodon bei Patienten mit Pankreatitis und Erkrankungen der Gallenwege mit Vorsicht angewendet werden.

## Doping

Die Anwendung von Oxycodon kann bei Dopingkontrollen zu positiven Ergebnissen führen. Die Anwendung von Oxycodon als Dopingmittel kann ein Gesundheitsrisiko darstellen.

## Kinder und Jugendliche

Oxycodon-HCl-ratiopharm<sup>®</sup> Retardtabletten wird für die Anwendung bei Kindern unter 12 Jahren, aufgrund nicht ausreichender Daten zur Sicherheit und Wirksamkeit, nicht empfohlen.

# Oxycodon-HCl-ratiopharm® 20 mg/40 mg/80 mg Retardtabletten

**ratiopharm**

## Sonstige Bestandteile

Dieses Arzneimittel enthält Saccharose. Patienten mit der seltenen hereditären Fructose-/Galactose-Intoleranz, einer Glucose-Galactose-Malabsorption oder einer Saccharase-Isomaltase-Insuffizienz sollten dieses Arzneimittel nicht anwenden.

## 4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Die gleichzeitige Anwendung von Opioiden zusammen mit sedierenden Arzneimitteln wie Benzodiazepine oder verwandte Arzneimittel erhöht das Risiko von Sedierung, Atemdepression, Koma und Tod aufgrund einer additiven ZNS-dämpfenden Wirkung. Die Dosis und Dauer der gleichzeitigen Anwendung sollten begrenzt werden (siehe Abschnitt 4.4).

Zu den Arzneimitteln, die das Zentralnervensystem (ZNS) dämpfen, zählen unter anderem: Andere Opiode, Gabapentinoide wie z. B. Pregabalin, Anxiolytika Hypnotika und Sedativa (einschließlich Benzodiazepine), Antipsychotika, Antidepressiva, Phenothiazine und Alkohol.

Alkohol kann die pharmakodynamischen Effekte von Oxycodonhydrochlorid verstärken; die gleichzeitige Einnahme sollte vermieden werden.

Es ist bekannt, dass Monoaminoxidase (MAO)-Hemmer mit Narkoanalgetika interagieren. MAO-Hemmer induzieren eine zentralnervöse Erregung oder Dämpfung mit hyper- oder hypotensiver Entgleisung (siehe Abschnitt 4.4). Oxycodon sollte bei Patienten, die MAO-Hemmer erhalten oder während der vergangenen zwei Wochen erhalten haben, vorsichtig angewendet werden (siehe Abschnitt 4.4).

Die gleichzeitige Gabe von Oxycodon und Arzneimitteln mit serotonerger Wirkung, wie z. B. selektive Serotonin-Wiederaufnahmehemmer (SSRI) oder Serotonin-Noradrenalin-Wiederaufnahmehemmer (SNRI), kann ein Serotonin-Syndrom verursachen. Die Symptome eines Serotonin-Syndroms können unter anderem Veränderungen des Gemütszustands (z. B. Agitiertheit, Halluzinationen, Koma), autonome Instabilität (z. B. Tachykardie, labiler Blutdruck, Hyperthermie), neuromuskuläre Störungen (z. B. Hyperreflexie, Koordinationsmangel, Rigidität) und/oder den Gastrointestinaltrakt betreffende Symptome (z. B. Übelkeit, Erbrechen, Diarrhö) verursachen. Oxycodon sollte bei Patienten, die diese Arzneimittel einnehmen, mit Vorsicht angewendet und die Dosierung möglicherweise reduziert werden.

Arzneimittel mit anticholinergischer Wirkung (z. B. Antipsychotika, trizyklische Antidepressiva, Antihistaminika, Antiemetika, Muskelrelaxantien, Arzneimittel bei Morbus Parkinson) können anticholinerge Nebenwirkungen von Oxycodon verstärken wie z. B. Verstopfung, Mundtrockenheit oder Störungen beim Wasserlassen.

Oxycodon wird vorwiegend über CYP3A4 metabolisiert, unter Mitwirkung von CYP2D6. Die Aktivität dieser Stoffwechselwege kann durch verschiedene gleichzeitig angewendete Arzneimittel oder Nahrungsbestandteile gehemmt oder induziert werden. Die folgenden Absätze erläutern diese Wechselwirkungen ausführlicher.

CYP3A4-Inhibitoren wie Makrolidantibiotika (z. B. Clarithromycin, Erythromycin und Telithromycin), Azol-Antimykotika (z. B. Ketoconazol, Voriconazol, Itraconazol und Posaconazol), Proteaseinhibitoren (z. B. Boceprevir, Ritonavir, Indinavir, Nelfinavir und Saquinavir), Cimetidin und Grapefruitsaft können zu einer reduzierten Clearance von Oxycodon und einer daraus folgenden Erhöhung der Plasmakonzentration von Oxycodon führen. Die Oxycodon-Dosis muss daher gegebenenfalls entsprechend angepasst werden.

Einige spezifische Beispiele werden im Folgenden genannt:

- Itraconazol, ein potenter CYP3A4-Inhibitor, führte nach oraler Gabe in einer Dosis von 200 mg über fünf Tage zu einer Erhöhung der AUC von oralem Oxycodon. Im Mittel war die AUC um etwa das 2,4-Fache erhöht (Spanne 1,5–3,4).
- Voriconazol, ein CYP3A4-Inhibitor, führte nach Gabe in einer Dosis von 200 mg zweimal täglich über vier Tage (die ersten beiden Dosen betragen 400 mg) zu einer Erhöhung der AUC von oralem Oxycodon. Im Mittel war die AUC um etwa das 3,6-Fache erhöht (Spanne 2,7–5,6).
- Telithromycin, ein CYP3A4-Inhibitor, führte nach oraler Gabe in einer Dosis von 800 mg über vier Tage zu einer Erhöhung der AUC von oralem Oxycodon. Im Mittel war die AUC um etwa das 1,8-Fache erhöht (Spanne 1,3–2,3).
- Grapefruitsaft, ein CYP3A4-Inhibitor, führte in einer Menge von 200 ml dreimal täglich über fünf Tage zu einer Erhöhung der AUC von oralem Oxycodon. Im Mittel war die AUC um etwa das 1,7-Fache erhöht (Spanne 1,1–2,1).

CYP3A4-Induktoren wie Rifampicin, Carbamazepin, Phenytoin und Johanniskraut können die Metabolisierung von Oxycodon induzieren und so eine verstärkte Clearance von Oxycodon bewirken. Dies kann zu einer Reduktion der Plasmakonzentration von Oxycodon führen. Die Oxycodon-Dosis muss daher gegebenenfalls entsprechend angepasst werden.

Einige spezifische Beispiele werden im Folgenden genannt:

- Johanniskraut, ein CYP3A4-Induktor, führte nach Gabe in einer Dosis von 300 mg dreimal täglich über fünfzehn Tage zu einer Verminderung der AUC von oralem Oxycodon. Im Mittel war die AUC um etwa 50 % erniedrigt (Spanne 37–57 %).

# Oxycodon-HCl-ratiopharm<sup>®</sup> 20 mg/40 mg/80 mg Retardtabletten

**ratiopharm**

- Rifampicin, ein CYP3A4-Induktor, führte nach Gabe in einer Dosis von 600 mg einmal täglich über sieben Tage zu einer Verminderung der AUC von oralem Oxycodon. Im Mittel war die AUC um etwa 86 % erniedrigt.

Arzneimittel, die die CYP2D6-Aktivität hemmen, wie Paroxetin und Chinidin, können zu einer verminderten Clearance von Oxycodon führen, was mit einem Anstieg der Plasmakonzentration von Oxycodon einhergehen kann.

Der Einfluss anderer relevanter Isoenzymhemmer auf die Metabolisierung von Oxycodon ist nicht bekannt. Mögliche Wechselwirkungen sollten berücksichtigt werden.

Bei gleichzeitiger Verabreichung von Oxycodonhydrochlorid und Antikoagulantien vom Kumin-Typ wurden klinisch relevante Abweichungen der International Normalized Ratio (INR) in beide Richtungen beobachtet.

Es wurden keine Studien dazu durchgeführt, welchen Einfluss Oxycodon auf die CYP-abhängige Metabolisierung anderer Arzneistoffe hat.

## Kinder und Jugendliche

Studien zur Erfassung von Wechselwirkungen wurden nur bei Erwachsenen durchgeführt.

## 4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Die Anwendung dieses Arzneimittels sollte bei schwangeren oder stillenden Patientinnen so weit wie möglich vermieden werden.

### Schwangerschaft

Bisher liegen nur sehr begrenzte Erfahrungen mit der Anwendung von Oxycodon bei Schwangeren vor. Neugeborene von Frauen, die während der letzten 3 bis 4 Wochen vor der Entbindung Opiode erhalten haben, sollten im Hinblick auf eine Atemdepression überwacht werden. Bei Neugeborenen von Müttern, die eine Behandlung mit Oxycodon erhalten, können Entzugssymptome auftreten.

### Stillzeit

Oxycodon kann in die Muttermilch übergehen und beim gestillten Kind eine Sedierung und Atemdepression herbeiführen. Oxycodon sollte daher nicht bei stillenden Frauen angewendet werden.

### Fertilität

Zum Einfluss von Oxycodon auf die Fertilität beim Menschen liegen keine Daten vor. Studien an Ratten haben keine Auswirkungen auf die Fertilität gezeigt (siehe Abschnitt 5.3).

## 4.7 Auswirkungen auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen

Oxycodon kann Einfluss auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen haben. Dies ist insbesondere zu Beginn einer Therapie mit Oxycodon, nach Dosiserhöhung oder Präparatewechsel sowie beim Zusammenwirken von Oxycodon mit anderen ZNS-dämpfenden Substanzen zu erwarten.

Bei einer stabilen Therapie ist ein generelles Verbot nicht zwingend erforderlich. Der behandelnde Arzt sollte im Einzelfall entscheiden, ob der Patient aktiv am Straßenverkehr teilnehmen oder Maschinen bedienen darf.

## 4.8 Nebenwirkungen

### Zusammenfassung des Sicherheitsprofils

Aufgrund seiner pharmakologischen Eigenschaften kann Oxycodon Atemdepression, Miosis, Krämpfe der Bronchialmuskeln und Krämpfe der glatten Muskulatur hervorrufen sowie den Hustenreflex dämpfen.

Die am häufigsten berichteten Nebenwirkungen sind Übelkeit (vor allem zu Beginn der Therapie) und Obstipation.

Eine Atemdepression ist die bedeutsamste Gefährdung einer Opioid-Überdosierung und tritt am ehesten bei älteren oder geschwächten Patienten auf. Bei dafür anfälligen Patienten können Opiode schwere Blutdruckabfälle hervorrufen.

### Tabellarische Auflistung der Nebenwirkungen

Die Nebenwirkungen sind nachstehend nach Systemorganklasse und Häufigkeit aufgeführt.

# Oxycodon-HCl-ratiopharm<sup>®</sup> 20 mg/40 mg/80 mg Retardtabletten

**ratiopharm**

Systemorganklasse	Sehr häufig (≥ 1/10)	Häufig (≥ 1/100, < 1/10)	Gelegentlich (≥ 1/1.000, < 1/100)	Selten (≥ 1/10.000, < 1/1.000)	Sehr selten (< 1/10.000)	Nicht bekannt (Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar)
Infektionen und parasitäre Erkrankungen				Herpes simplex		
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems				Lymphadenopathie		
Erkrankungen des Immunsystems			Überempfindlichkeit			Anaphylaktische Reaktion, anaphylaktoide Reaktion
Endokrine Erkrankungen			Syndrom der inadäquaten ADH- Sekretion			
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen		Appetitabnahme bis zum Appetit- verlust	Dehydratation	Appetitsteigerung		
Psychiatrische Erkrankungen		Angstzustände, Verwirrtheitszu- stand, Depression, verminderter Aktivitätsgrad, Unruhe, psychomotorische Hyperaktivität, Nervosität, Schlaflosigkeit, abnormes Denken	Agitiertheit, Affektlabilität, euphorische Stimmung, Wahrnehmungs- störungen (z. B. Halluzinationen, Derealisation), verminderte Libido, Arzneimittel/-Dro- genabhängigkeit (siehe Abschnitt 4.4)			Aggression
Erkrankungen des Nervensystems	Somnolenz, Sedierung, Schwindelge- fühl, Kopfschmerzen	Tremor, Lethargie	Amnesie, Konvulsio- nen (insbesondere bei Personen mit Epilepsie oder Prädisposition zu Krampfanfällen), Konzentrations- störungen, Migräne, erhöhter Muskel- tonus, unwillkürliche Muskelkontraktio- nen, Hypästhesie, Koordinationsstö- rungen, Sprechstö- rungen, Synkope, Parästhesien, Dysgeusie			Hyperalgesie



# Oxycodon-HCl-ratiopharm<sup>®</sup> 20 mg/40 mg/80 mg Retardtabletten

ratiopharm

Augenerkrankungen			Sehstörungen, Miosis, Störung der Tränensekretion			
Erkrankungen des Ohrs und des Labyrinths			Hyperakusis, Hörstörungen, Vertigo			
Herzerkrankungen			Tachykardie, Palpitationen (als Symptom eines Entzugssyndroms)			
Gefäßerkrankungen			Vasodilatation	Hypotonie, Orthostasesyndrom		
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums		Dyspnoe, Bronchospasmus	Atemdepression, Dysphonie, Husten, Pharyngitis, Rhinitis			Zentrales Schlafapnoe- Syndrom
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	Obstipation, Erbrechen, Übelkeit	Abdominal- schmerzen, Diarrhoe, Mundtrockenheit, Schluckauf, Dyspepsie	Mundulzerationen, Gingivitis, Stomatitis, Dysphagie, Flatulenz, Aufstoßen, Ileus	Meläna, Zahnerkrankungen, Zahnfleischbluten		Karies
Leber- und Gallenerkrankungen			Leberenzyme erhöht			Cholestase, Gallenkolik, Funktions- störung des Sphinkter Oddi
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzell- gewebes	Pruritus	Hautreaktionen/ Hautausschlag, in seltenen Fällen gesteigerte Licht- empfindlichkeit, in Einzelfällen exfoliative Dermatitis, Hyperhidrosis	Trockene Haut	Urtikaria		
Erkrankungen der Nieren und Harnwege		Dysurie, Harndrang	Harnretention	Hämaturie		
Erkrankungen der Geschlechtsorgane und der Brustdrüse			Erektionsstörungen, Hypogonadismus			Amenorrhoe
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort		Asthenie, Erschöpfung	Schüttelfrost, Arzneimittelent- zugssyndrom, Schmerzen (z. B. Brustkorbschmer- zen), Unwohlsein, Ödeme, periphere Ödeme, Toleranzentwicklung, Durst	Gewichtszu- oder -abnahme, Zellulitis		Arzneimittel- entzugssyn- drom bei Neugeborenen

# Oxycodon-HCl-ratiopharm® 20 mg/40 mg/80 mg Retardtabletten

**ratiopharm**

Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen			Verletzungen durch Unfälle			
--	--	--	----------------------------	--	--	--

## Beschreibung ausgewählter Nebenwirkungen

### Arzneimittelabhängigkeit

Die wiederholte Anwendung von Oxycodon-HCl-ratiopharm® Retardtabletten kann, selbst in therapeutischen Dosen, zu einer Arzneimittelabhängigkeit führen. Das Risiko für eine Arzneimittelabhängigkeit kann je nach individuellen Risikofaktoren des Patienten, Dosierung und Dauer der Opioidbehandlung variieren (siehe Abschnitt 4.4).

### Kinder und Jugendliche

Häufigkeit, Art und Schweregrad von Nebenwirkungen bei Patienten unter 12 Jahren werden voraussichtlich nicht von denen bei Erwachsenen und Jugendlichen ab 12 Jahren abweichen.

Für Neugeborene von Müttern, die Oxycodon erhalten, siehe Abschnitt 4.6.

### Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen

Die Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen nach der Zulassung ist von großer Wichtigkeit. Sie ermöglicht eine kontinuierliche Überwachung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses des Arzneimittels. Angehörige von Gesundheitsberufen sind aufgefordert, jeden Verdachtsfall einer Nebenwirkung dem Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte, Abt. Pharmakovigilanz, Kurt-Georg-Kiesinger-Allee 3, D-53175 Bonn, Website:

[www.bfarm.de](http://www.bfarm.de) anzuzeigen.

## 4.9 Überdosierung

### Symptome

Miosis, Atemdepression, Somnolenz, verminderter Skelettmuskeltonus, Blutdruckabfall und toxische Leukenzephalopathie wurde bei Überdosierung von Oxycodon beobachtet.

In schweren Fällen kann es zu Kreislaufkollaps, Stupor, Koma, Bradykardie und nicht-kardiogenem Lungenödem kommen; der Missbrauch stark wirksamer Opioide wie Oxycodon kann tödlich verlaufen.

### Therapie

Das Freimachen und Freihalten der Atemwege sowie eine Überwachung bzw. gegebenenfalls Unterstützung der Atmung muss vorrangig beachtet werden.

Bei Überdosierung kann die intravenöse Gabe eines Opiat-Antagonisten (z. B. 0,4 – 2 mg Naloxon intravenös) angezeigt sein. Einzeldosen müssen wiederholt alle 2 – 3 Minuten gegeben werden, abhängig von der klinischen Situation. Eine Infusion von 2 mg Naloxon in 500 ml isotonischer Kochsalzlösung oder 5%-iger Glucoselösung (entsprechend 0,004 mg Naloxon/ml) ist ebenfalls möglich. Die Infusionsrate sollte sich an der zunächst verabreichten Bolusinjektion und dem Ansprechen des Patienten orientieren.

Eine Magenspülung kann in Erwägung gezogen werden.

Wurden große Mengen eingenommen, ist innerhalb der ersten Stunde danach der Einsatz von Aktivkohle (50 g bei Erwachsenen, 10-15 g bei Kindern) in Betracht zu ziehen; vorauszusetzen ist der Schutz der Atemwege. Bei Retardpräparaten kann die Anwendung von Aktivkohle auch noch zu einem späteren Zeitpunkt sinnvoll sein; allerdings gibt es hierfür keine Belege.

Um die Ausscheidung zu beschleunigen kann ein geeignetes Laxans (z. B. eine Lösung auf PEG-Basis) hilfreich sein.

Tritt begleitend ein Kreislaufschock ein, sind gegebenenfalls unterstützende Maßnahmen erforderlich (künstliche Beatmung, Sauerstoffzufuhr, Gabe von Vasopressoren und Infusionsbehandlung). Bei Herzstillstand oder Herzrhythmusstörungen kann Herzmassage oder Defibrillation angezeigt sein. Falls notwendig, muss eine Unterstützung der Atmung und Stabilisierung des Wasser- und Elektrolythaushaltes erfolgen.

## 5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

### 5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe: Natürliche Opiumalkaloide

ATC-Code: N02AA05

# Oxycodon-HCl-ratiopharm® 20 mg/40 mg/80 mg Retardtabletten

**ratiopharm**

## Wirkmechanismus

Oxycodon weist eine Affinität zu kappa-, my- und delta-Opioidrezeptoren im Gehirn und Rückenmark auf. Es wirkt an diesen Rezeptoren als Opioid-Agonist ohne antagonistische Wirkung. Die therapeutische Wirkung ist vorwiegend analgetisch und sedierend. Im Vergleich zu schnell freisetzendem Oxycodon, allein oder in Kombination, bewirken die Retardtabletten eine Schmerzlinderung über einen längeren Zeitraum, ohne dass es zu einer erhöhten Inzidenz von Nebenwirkungen kommt.

## Endokrines System

Siehe Abschnitt 4.4

## Gastrointestinales System

Opioide können zu Krämpfen des Sphinkter Oddi führen.

## Kinder und Jugendliche

Insgesamt wurden Daten zur Sicherheit mit oralem Oxycodon in 9 klinischen, pharmakokinetischen und pharmakodynamischen Studien mit insgesamt 629 Säuglingen und Kindern (im Alter von 2 Monaten bis 17 Jahren) erzielt, die zeigen, dass orales Oxycodon von pädiatrischen Patienten gut vertragen wird, und das mit nur geringen Nebenwirkungen, hauptsächlich im Magen-Darm-Trakt und Nervensystem. Die positiven Daten zur Sicherheit mit oralem Oxycodon wurden durch 9 mit bukkal, intramuskulär und intravenös angewendetem Oxycodon durchgeführte Studien mit insgesamt 1.860 Säuglingen und Kindern bestätigt, die nur leichte Nebenwirkungen hatten, die vergleichbar mit denen bei der Anwendung von oralem Oxycodon waren.

Die parenterale Dosis von Oxycodon für Säuglinge und Kinder, die in klinischen Studien verabreicht wurde, lag im Bereich von 0,025 mg/kg bis 0,1 mg/kg; 0,1 mg/kg ist die am häufigsten verwendete Dosierung, gefolgt von 0,05 mg/kg. Die i.v.-Dosis von Oxycodon lag im Bereich von 0,025 mg/kg bis 0,1 mg/kg; 0,1 mg/kg ist die am häufigsten verwendete Dosierung, gefolgt von 0,05 mg/kg. Die i.m.-Dosis von Oxycodon lag im Bereich von 0,02 mg/kg bis 0,1 mg/kg. Die Dosis von oral verabreichtem Oxycodon lag im Bereich von 0,1 mg/kg (Initialdosis) bis 1,24 mg/kg/Tag. Die bukkal verabreichte Dosis von Oxycodon betrug 0,1 mg/kg.

Insgesamt scheinen die Nebenwirkungen in diesen Studien von Oxycodon bei Säuglingen und Kindern in Übereinstimmung mit dem bekannten Sicherheitsprofil von Oxycodon in den zahlreichen mit Erwachsenen durchgeführten klinischen Studien zu sein. Keine neuen oder unerwarteten Nebenwirkungen wurden in diesen Studien identifiziert. Alle berichteten unerwünschten Ereignisse waren konsistent mit dem bekannten Sicherheitsprofil von Oxycodon als auch von anderen vergleichbaren starken Opioiden. Allerdings wird Oxycodon bei Kindern unter 12 Jahren aufgrund nicht ausreichender Daten zur Sicherheit und Wirksamkeit nicht empfohlen.

## 5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

### Resorption

Die relative Bioverfügbarkeit von Oxycodon-HCl-ratiopharm® Retardtabletten ist mit derjenigen von schnell freisetzendem Oxycodon vergleichbar, wobei nach Einnahme der Retardtabletten maximale Plasmakonzentrationen nach ca. 4,5 - 7 Stunden erreicht werden (gegenüber 1 - 1,5 Stunden unretardiert). Sowohl Plasmaspitzenkonzentrationen als auch Konzentrationsschwankungen des Oxycodons sind bei den Retardtabletten und den schnell freisetzenden Formulierungen vergleichbar, wenn gleiche Tagesdosen in 12- bzw. 6-stündigen Abständen gegeben werden. Die absolute Bioverfügbarkeit von oral appliziertem Oxycodon beträgt ca. zwei Drittel gegenüber parenteraler Gabe.

Nach der Einnahme einer fettreichen Mahlzeit können die Plasmaspitzenkonzentrationen im Vergleich zur Dosierung im Nüchternzustand erhöht sein.

Die Tabletten dürfen nicht zermörsert oder gekaut werden, da dies zu einer schnelleren Freisetzung von Oxycodon aufgrund der Störung der Retardeigenschaften der Tabletten führt.

### Verteilung

Unter Steady-state-Bedingungen betragen das Verteilungsvolumen von Oxycodon 2,6 l/kg, die Plasmaeiweißbindung 38 - 45 %, die Eliminationshalbwertszeit 4 bis 6 Stunden und die Plasmaclearance 0,8 l/min. Die Eliminationshalbwertszeit von Oxycodon aus den Retardtabletten beträgt unter Steady-state-Bedingungen, die im Mittel nach einem Tag erreicht werden, 4-5 Stunden.

### Biotransformation

Oxycodon wird im Darm und in der Leber über das Cytochrom-P450-System (CYP3A4 und CYP2D6) zu Noroxycodon, Oxymorphon und Noroxymorphon verstoffwechselt, die anschließend glukuronidiert werden. Es wird angenommen, dass keiner dieser Metaboliten wesentlich zur schmerzstillenden Wirkung von Oxycodon beiträgt. In-vitro-Studien deuten darauf hin, dass Cimetidin in therapeutischen Dosen die Bildung von Noroxycodon wahrscheinlich nicht nennenswert beeinflusst. Chinidin vermindert beim Menschen die Bildung von Oxymorphon, wobei die pharmakodynamischen Eigenschaften von Oxycodon hiervon weitgehend unbeeinflusst bleiben. Der Beitrag der Metabolite zum pharmakodynamischen Gesamteffekt ist unbedeutend.

# Oxycodon-HCl-ratiopharm<sup>®</sup> 20 mg/40 mg/80 mg Retardtabletten

**ratiopharm**

## Elimination

Oxycodon und seine Metaboliten werden über den Urin und die Faeces ausgeschieden. Oxycodon passiert die Plazentaschranke und lässt sich in der Muttermilch nachweisen.

## Linearität

Die Retardtabletten zu 20 mg, 40 mg und 80 mg sind im Hinblick auf die resorbierte Wirkstoffmenge dosisproportional bioäquivalent und zeigen eine vergleichbare Resorptionsrate.

## Frauen

Frauen haben unter Berücksichtigung des jeweiligen Körpergewichts im Durchschnitt eine um 25 % höhere Plasmakonzentration als Männer.

## 5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

### Reproduktions- und Entwicklungstoxikologie

Oxycodon hatte bei männlichen und weiblichen Ratten in Dosierungen von bis zu 8 mg/kg/Tag keinen Effekt auf die Fertilität oder die frühe embryonale Entwicklung. Ebenso induzierte Oxycodon in Dosierungen von bis zu 8 mg/kg/Tag bei Ratten und von bis zu 125 mg/kg/Tag bei Kaninchen keine Fehlbildungen. Dosisbedingte Erhöhungen der Entwicklungsvariationen (erhöhte Inzidenz von zusätzlichen (27) präsakralen Wirbeln und zusätzlichen Rippenpaaren) wurden bei Kaninchen beobachtet, wenn die Daten für einzelne Föten analysiert wurden. Wenn jedoch dieselben Daten wurfbezogen anstatt zu einzelnen Föten analysiert wurden, gab es keinen dosisbedingten Anstieg der Entwicklungsvariationen, obwohl die Häufigkeit zusätzlicher präsakraler Wirbel in der 125 mg/kg/Tag-Gruppe im Vergleich zur Kontrollgruppe signifikant höher blieb. Da dieser Dosierungsbereich mit schweren pharmakotoxischen Effekten bei schwangeren Tieren verbunden war, können die fetalen Befunde eine sekundäre Folge einer schweren mütterlichen Toxizität gewesen sein.

In einer prä- und postnatalen Entwicklungsstudie bei Ratten wurden das mütterliche Körpergewicht und die Parameter der Nahrungsaufnahme für Dosierungen höher als 2 mg/kg/Tag im Vergleich zur Kontrollgruppe reduziert. Die Körpergewichte waren in der F1-Generation von mütterlichen Ratten der 6 mg/kg/Tag-Dosisgruppe niedriger. Es gab keine Auswirkungen auf physische, reflexologische oder sensorische Entwicklungsparameter oder auf Verhaltens- und Reproduktionskennzahlen bei den F1-Jungtieren (der NOEL der F1-Jungtiere betrug 2 mg/kg/Tag basierend auf Körpergewichtseffekten, die bei 6 mg/kg/Tag beobachtet wurden). Es gab bei keiner Studien-Dosis Auswirkungen auf die F2-Generation.

### Genotoxizität

Die Ergebnisse von *In-vitro*- und *In-vivo*-Studien deuten darauf hin, dass das genotoxische Risiko von Oxycodon für den Menschen minimal ist oder bei den systemischen Oxycodon-Konzentrationen, die therapeutisch erreicht werden, nicht vorhanden ist. Oxycodon war in einem bakteriellen Mutagenitätstest oder in einem *In-vivo* Micronucleus-Test in der Maus nicht genotoxisch. Oxycodon produzierte eine positive Reaktion im *In-vitro* Maus-Lymphomtest bei metabolischer Rattenleber-S9-Aktivierung bei Dosierungen von mehr als 25 µg/ml. Zwei *In-vitro* Chromosomenaberrationstests mit menschlichen Lymphozyten wurden durchgeführt. Im ersten Test war Oxycodon ohne Stoffwechselaktivierung negativ, aber mit S9-Stoffwechselaktivierung zum 24-Stunden-Zeitpunkt positiv, aber nicht 48 Stunden nach Exposition. Im zweiten Assay zeigte Oxycodon bei keiner Konzentration und zu keinem Zeitpunkt Klastogenizität, weder mit noch ohne metabolische Aktivierung.

### Kanzerogenität

Die Kanzerogenität wurde in einer 2-jährigen Studie mit oraler Sondenapplikation an Sprague-Dawley-Ratten untersucht. Oxycodon erhöhte die Tumorzinzidenz bei männlichen und weiblichen Ratten in Dosen bis zu 6 mg/kg/Tag nicht. Die Dosen wurden durch Opioid-bedingte pharmakologische Wirkungen von Oxycodon begrenzt.

# Oxycodon-HCl-ratiopharm<sup>®</sup> 20 mg/40 mg/80 mg Retardtabletten

ratiopharm

## 6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

### 6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

#### Tablettenkern

Zucker-Stärke-Pellets (Saccharose, Maisstärke)

Hypromellose

Macrogol 6000

Talkum

Ethylcellulose

Hyprolose

Propylenglycol

Magnesiumstearat (Ph.Eur.)

Mikrokristalline Cellulose

Hochdisperses Siliciumdioxid

#### Filmüberzug

*Oxycodon-HCl-ratiopharm<sup>®</sup> 20 mg Retardtabletten*

Hypromellose

Talkum

Macrogol 6000

Titandioxid (E 171)

Eisen(III)-oxid (E 172)

*Oxycodon-HCl-ratiopharm<sup>®</sup> 40 mg Retardtabletten*

Hypromellose

Talkum

Macrogol 6000

Titandioxid (E 171)

Eisen(III)-oxid (E 172)

Eisen(III)-hydroxid-oxid x H<sub>2</sub>O (E 172)

*Oxycodon-HCl-ratiopharm<sup>®</sup> 80 mg Retardtabletten*

Hypromellose

Talkum

Macrogol 6000

Titandioxid (E 171)

Eisen(III)-hydroxid-oxid x H<sub>2</sub>O (E 172)

### 6.2 Inkompatibilitäten

Nicht zutreffend

### 6.3 Dauer der Haltbarkeit

3 Jahre

### 6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Für dieses Arzneimittel sind keine besonderen Lagerungsbedingungen erforderlich.

### 6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

Kindergesicherte Alu/PVC/PVDC-Blisterpackungen

20 Retardtabletten

50 Retardtabletten

100 Retardtabletten

# Oxycodon-HCl-ratiopharm<sup>®</sup> 20 mg/40 mg/80 mg Retardtabletten

ratiopharm

## 6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung

Keine besonderen Anforderungen.

## 7. INHABER DER ZULASSUNG

ratiopharm GmbH  
Graf-Arco-Str. 3  
89079 Ulm

## 8. ZULASSUNGSNUMMER(N)

*Oxycodon-HCl-ratiopharm<sup>®</sup> 20 mg Retardtabletten*  
65360.00.00

*Oxycodon-HCl-ratiopharm<sup>®</sup> 40 mg Retardtabletten*  
65361.00.00

*Oxycodon-HCl-ratiopharm<sup>®</sup> 80 mg Retardtabletten*  
65362.00.00

## 9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

Datum der Erteilung Zulassung: 23. Januar 2007

Datum der letzten Verlängerung der Zulassung: 17. April 2012

## 10. STAND DER INFORMATION

März 2024

## 11. VERKAUFSABGRENZUNG

Verschreibungspflichtig, Betäubungsmittel

# Oxycodon-HCl-ratiopharm<sup>®</sup> 20 mg/40 mg/80 mg Retardtabletten

ratiopharm

## ZUSÄTZLICHE ANGABEN ZUR BIOVERFÜGBARKEIT

Für Oxycodon-HCl-ratiopharm<sup>®</sup> 20 mg Retardtabletten wurden im Jahr 2005 zwei Bioverfügbarkeitsstudien an jeweils 36 Probanden im Vergleich zu einem Referenzpräparat durchgeführt. Die Studien brachten folgende Ergebnisse:

### 1. Einmalgabe (single dose)

Pharmakokinetische Parameter von Oxycodon nach Einmalgabe von 1 Retardtablette Oxycodon-HCl-ratiopharm<sup>®</sup> 20 mg Retardtabletten bzw. Referenzpräparat:

	Oxycodon-HCl-ratiopharm <sup>®</sup> 20 mg Retardtabletten (MW)	Referenzpräparat (MW)
AUC <sub>∞</sub> [h x ng/ml]	148,35	144,04
CV [%]	33,6	33,2
C <sub>max</sub> [ng/ml]	13,85	16,33
CV [%]	35,7	40,1
t <sub>max</sub> (± SD) [h]	4,9 (± 0,61)	3,0 (± 1,37)

AUC<sub>∞</sub> Fläche unter der Konzentrations-Zeit-Kurve

CV coefficient of variation

C<sub>max</sub> maximale Plasmakonzentration

t<sub>max</sub> Zeitpunkt der maximalen Plasmakonzentration

MW arithmetischer Mittelwert

SD Standardabweichung

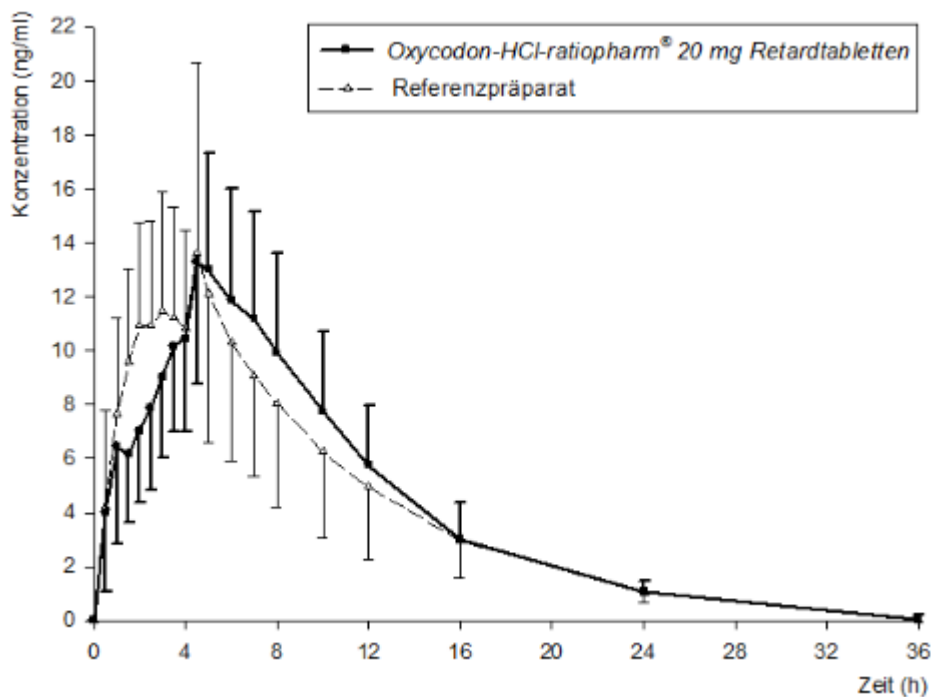


Abb. 1: Mittelwerte und Standardabweichungen der Plasmakonzentration von Oxycodon nach Einmalgabe von 1 Retardtablette Oxycodon-HCl-ratiopharm<sup>®</sup> 20 mg Retardtabletten bzw. Referenzpräparat.

# Oxycodon-HCl-ratiopharm<sup>®</sup> 20 mg/40 mg/80 mg Retardtabletten

**ratiopharm**

## Bioverfügbarkeit/Bioäquivalenzentscheid

Die mittlere relative Bioverfügbarkeit von Oxycodon-HCl-ratiopharm<sup>®</sup> 20 mg Retardtabletten im Vergleich zum Referenzpräparat beträgt 103 % (berechnet aus den geometrischen Mittelwerten).

Die statistische Bewertung der pharmakokinetischen Zielgrößen AUC und  $C_{ss,max}$  dieser Studie beweist Bioäquivalenz zum Referenzpräparat.

## 2. Mehrfachgabe (multiple dose)

Pharmakokinetische Parameter von Oxycodon nach einer Mehrfachgabe von Oxycodon-HCl-ratiopharm<sup>®</sup> 20 mg Retardtabletten bzw. Referenzpräparat:

	Oxycodon-HCl-ratiopharm <sup>®</sup> 20 mg Retardtabletten (MW)	Referenzpräparat (MW)
AUC <sub>ss0-τ</sub> [h x ng/ml]	222,53	213,27
CV [%]	28,5	32,6
C <sub>ss,max</sub> [ng/ml]	27,25	27,88
CV [%]	30,3	31,2
t <sub>ss,max</sub> (± SD) [h]	3,82 (± 0,97)	2,46 (± 1,2)

AUC<sub>ss0-τ</sub> Fläche unter der Konzentrations-Zeit-Kurve im steady state, gemessen vom Zeitpunkt Null bis zum Zeitpunkt τ

CV (%) coefficient of variation

C<sub>ss,max</sub> maximale Plasmakonzentration im steady state

t<sub>ss,max</sub> Zeitpunkt der maximalen Plasmakonzentration im steady state

SD Standardabweichung

MW arithmetischer Mittelwert

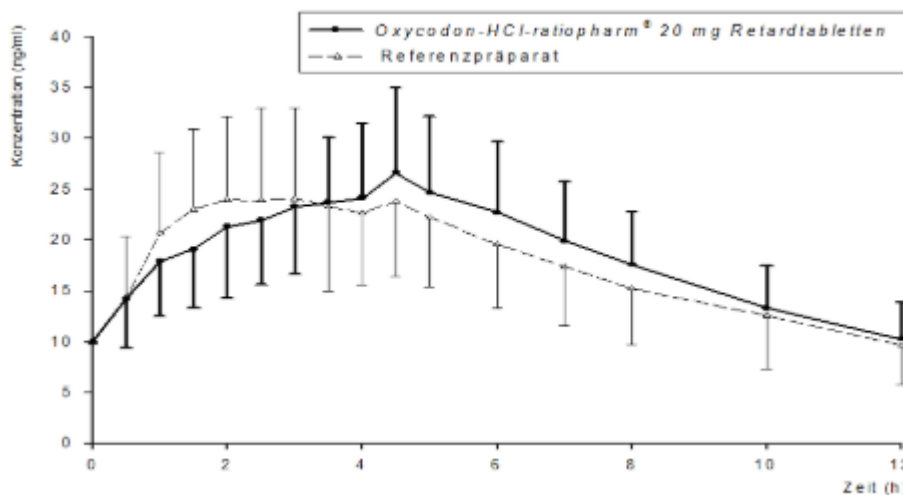


Abb. 2: Mittelwerte und Standardabweichungen der Plasmakonzentration von Oxycodon nach Mehrfachgabe von Oxycodon-HCl-ratiopharm<sup>®</sup> 20 mg Retardtabletten bzw. Referenzpräparat – Verlauf nach letzter Applikation.

## Bioverfügbarkeit/Bioäquivalenzentscheid

Die mittlere relative Bioverfügbarkeit von Oxycodon-HCl-ratiopharm<sup>®</sup> 20 mg Retardtabletten im Vergleich zum Referenzpräparat beträgt 105 %.

Die statistische Bewertung der pharmakokinetischen Zielgrößen AUC und C<sub>ss,max</sub> dieser Studie beweist Bioäquivalenz zum Referenzpräparat.